

学位論文内容の要旨

# **Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome**

(持続血糖モニタリングシステムを用いて評価した血糖変動は、  
急性冠症候群患者における非責任病変の狭窄進行の予測に有用である)

**Shunsuke Kataoka**

片岡 俊介

Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine,

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 博士課程 医科学専攻 病態制御内科学

(Doctoral Supervisor: Satoshi Umemurra, Professor)

(指導教員：梅村 敏 教授)

## Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome

(持続血糖モニタリングシステムを用いて評価した血糖変動は、急性冠症候群患者における非責任病変の狭窄進行の予測に有用である)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/10/79\\_CJ-15-0496/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/10/79_CJ-15-0496/pdf)

### 背景;

冠動脈狭窄の1年以内の急速な進行 (Rapid Progression ; RP) は、冠動脈疾患患者における重要な予後規定因子である。しかしその予測は困難であり、既知の冠動脈狭窄の重症度とも関連しないことが報告されている (Kaski et al., 1995)。特に急性冠症候群 (ACS) 患者においては、急性期に責任病変に対しての血行再建が積極的に施行されることもあり、非責任病変の RP は、残余リスクとして重要である。過去には、安定狭心症患者や非 ST 上昇型心筋梗塞患者を対象とした研究で、RP と炎症・多発性複雑性病変などとの関連が報告されている (Nakachi et al., 2008)。しかし、ACS 患者における RP の機序は十分に解明されていない。それが明らかとなれば、ACS 発症後に通常加療に加えてより厳重な管理を行うべき患者を見いだすことが可能となる。

耐糖能異常は冠動脈疾患患者における重要なリスク因子である。血糖変動は、近年注目されている耐糖能の指標であり、ACS 患者の急性期・慢性期加療の中で、重要な役割を担っていることが報告されている (Gohbara et al., 2015, Teraguchi et al., 2014)。血糖変動は持続血糖モニタリングシステム (Continuous glucose monitoring system; CGMS) を用いることで、正確に評価することができる。

今回我々が行った研究の目的は、CGMS によって測定した血糖変動が、ACS 患者における Rapid Progression の予測因子となりえるかを調べることである。

### 方法;

当科で経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施行した 88 名の患者を登録した。RP は初回冠動脈造影 (CAG) 所見と、約 1 年後に施行したフォローアップ CAG 所見との比較で評価した。対

象部位は PCI を施行されていない非責任病変とした。

狭窄率は Quantitative CAG (QCA-CMS, QAngio XA 7.1; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands) を用いて計測し、RP の定義は下記の通りとした。

- ・初回造影で 50%以上の狭窄が、フォローアップ時に 10%以上狭窄率が進行しているとき
- ・初回造影で 50%以下の狭窄が、フォローアップ時に 30%以上狭窄率が進行しているとき
- ・初回造影で正常領域が、フォローアップ時に 30%以上の狭窄へ進行しているとき
- ・初回造影での狭窄率を問わず、フォローアップ時に完全閉塞となっているとき

全ての患者を RP を有する群 (Progressor) と RP を有さない群 (Non-Progressor) に分けた。

ACS での入院後、全身状態が安定した時期に、少なくとも連続 24 時間以上にわたり CGMS を装着した。血糖変動の指標としては、mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) を使用した (Service et al., 1970)。MAGE とは、24 時間の平均血糖の 1SD を越える変動幅の平均値である。

## 結果;

初回 CAG からフォローアップ CAG までの期間は平均 11 ヶ月であった。20 名 (23%) の患者に非責任病変の RP が生じた。平均の MAGE と、炎症の指標である高感度 CRP (C-reactive protein) は Non-Progressor 群と比べて Progressor 群で有意に高値であった。(MAGE;  $55 \pm 11$  対  $37 \pm 18$ ;  $p < 0.01$ , 高感度 CRP;  $0.20 \pm 0.13$  対  $0.12 \pm 0.08$ ;  $p < 0.01$ ) 単変量ロジスティック回帰分析では、糖尿病、多発性複雑性病変、来院時血糖、空腹時血糖、MAGE、高感度 CRP、慢性期の  $\beta$  ブロッカーの使用が、RP の予測因子であった。多変量ロジスティック回帰分析では MAGE は RP の独立した予測因子であった (オッズ比 1.06 per 1 mg/dL; 95%信頼区間 1.02 - 1.1;  $P < 0.01$ )。ROC 解析で、MAGE が RP の有意な予測因子であることが示された。(area under the curve 0.780; 95%信頼区間, 0.672 - 0.887;  $P < 0.001$ )。MAGE のカットオフ値を、 $>44.035$  とした場合、RP 予測の感度・特異度はそれぞれ 80%・75%であった。陽性的中率と陰性的中率は、それぞれ 48%と 93%であった。

## 考察;

過去の研究では、多発性複雑性病変、高感度 CRP、内皮機能障害、マクロファージの活性などが RP と関連していることが報告されている (Zouridakis et al., 2004)。本研究では

MAGE も RP の予測因子であることが明らかとなり, MAGE の測定によりハイリスク患者の特定ができる可能性がある.

血糖変動は, 動脈硬化を促進させる炎症や内皮機能障害と関連していると考えられている. また, やはり動脈硬化の促進因子である酸化ストレスとの関連も報告されている (Monnier et al., 2006). これらの過去の報告と今回の研究の結果から, 血糖変動の増大が炎症・内皮機能障害・酸化ストレスなどを誘発し, 冠動脈の RP を引き起こしたと考えられた. 本研究により, MAGE で表される血糖変動が, ACS の非責任病変における RP の独立した予測因子であることが示された.

**キーワード;** 血糖変動, 急性冠症候群, Rapid progression

## 引用文献

- GOHBARA, M., IWAHASHI, N., KATAOKA, S., HAYAKAWA, Y., SAKAMAKI, K., AKIYAMA, E., MAEJIMA, N., TSUKAHARA, K., HIBI, K., KOSUGE, M., EBINA, T., UMEMURA, S. & KIMURA, K. 2015. Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J*, 79, 1092-9.
- KASKI, J. C., CHESTER, M. R., CHEN, L. & KATRITSIS, D. 1995. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation*, 92, 2058-65.
- MONNIER, L., MAS, E., GINET, C., MICHEL, F., VILLON, L., CRISTOL, J. P. & COLETTE, C. 2006. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295, 1681-7.
- NAKACHI, T., KOSUGE, M., HIBI, K., EBINA, T., HASHIBA, K., MITSUHASHI, T., ENDO, M., UMEMURA, S. & KIMURA, K. 2008. C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ J*, 72, 1953-9.
- SERVICE, F. J., MOLNAR, G. D., ROSEVEAR, J. W., ACKERMAN, E., GATEWOOD, L. C. & TAYLOR, W. F. 1970. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, 19, 644-55.
- TERAGUCHI, I., IMANISHI, T., OZAKI, Y., TANIMOTO, T., UEYAMA, M., ORII, M., SHIONO, Y., SHIMAMURA, K., ISHIBASHI, K., YAMANO, T., INO, Y., YAMAGUCHI, T., HIRATA, K., KUBO, T., SANKE, T. & AKASAKA, T. 2014. Acute-phase glucose fluctuation is negatively correlated with myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circ J*, 78, 170-9.
- ZOURIDAKIS, E., AVANZAS, P., ARROYO-ESPLIGUERO, R., FREDERICKS, S. & KASKI, J. C. 2004. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 110, 1747-53.

## 論文目録

### I 主論文

Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome

Shunsuke Kataoka et al: Circulation journal Vol.79 No.10: 2246-2254 October 2015

### II 副論文

なし

### III 参考論文

Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.

Masaomi Gohbara, Noriaki Iwahashi, Shunsuke Kataoka et al:  
Circulation journal Vol.79 No.5: 1092-1099 May 2015